

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界的な所有権機関  
国際事務局(43) 国際公開日  
2002年1月24日 (24.01.2002)

PCT

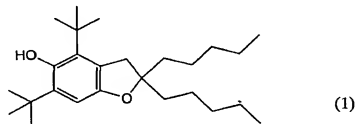
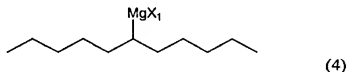
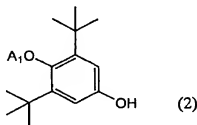
(10) 国際公開番号  
WO 02/06263 A1

- (51) 国際特許分類: C07D 307/79, C07C 67/29, 69/16, 67/293, 69/18, C07F 3/02
- (21) 国際出願番号: PCT/JP01/06296
- (22) 国際出願日: 2001年7月19日 (19.07.2001)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ: 特願2000-219902 2000年7月19日 (19.07.2000) JP
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 中外製薬株式会社 (CHUGAI SEIYAKU KABUSHIKI KAISHA) [JP/JP]; 〒115-8543 東京都北区浮間5丁目5番1号 Tokyo (JP).
- (72) 発明者; および  
(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 田村邦雄 (TAMURA, Kunio) [JP/JP]; 清水裕仁 (SHIMIZU, Hirohito) [JP/JP]; 〒115-8543 東京都北区浮間5丁目5番1号 中外製薬株式会社内 Tokyo (JP). 加藤好章 (KATO, Yoshiaki) [JP/JP]; 〒412-8513 静岡県御殿場市駒門1丁目135番地 中外製薬株式会社内 Shizuoka (JP). 清水正弘 (SHIMIZU, Masahiro) [JP/JP]; 〒115-8543 東京都北区浮間5丁目5番1号 中外製薬株式会社内 Tokyo (JP).
- (74) 代理人: 社本一夫. 外 (SHAMOTO, Ichio et al.); 〒100-0004 東京都千代田区大手町二丁目2番1号 新大手町ビル206区 ユアサハラ法律特許事務所 Tokyo (JP).
- (81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS,

[続表有]

(54) Title: PROCESS FOR THE PREPARATION OF A BENZOFURAN DERIVATIVE

(54) 発明の名称: ベンゾフラン誘導体の製造方法



(57) Abstract: An industrially advantageous process for the preparation of the benzofuran derivative of formula (1) characterized by formylating a compound of the general formula (2) (wherein A<sub>1</sub> is a protective group), reacting the obtained formyl compound with a compound of the general formula (4) (wherein X<sub>1</sub> is halogeno), and then subjecting the obtained compound to ring closure and deblocking into hydroxyl group successively.

[続表有]

WO 02/06263 A1



LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO,  
NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR,  
TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

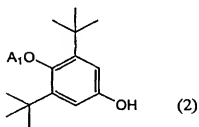
添付公開書類:  
— 国際調査報告書

- (84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW,  
MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM,  
AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許  
(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT,  
LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG,  
CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

2 文字コード及び他の略語については、定期発行される  
各 PC77 ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語  
のガイダンスノート」を参照。

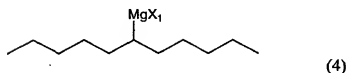
(57) 要約:

一般式 (2)



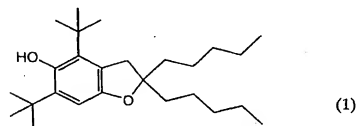
(式中、A<sub>1</sub>は、保護基を示す。)

で表される化合物をホルミル化した後、一般式 (4)



(式中、X<sub>1</sub>は、ハロゲン原子を示す。)

で表される化合物を反応させ、次に閉環反応を行い、続いて水酸基の脱保護反応  
を行うことを特徴とする、一般式 (1)



で表されるベンゾフラン誘導体の工業的に有用な製造方法。

## 明 細 書

## ベンゾフラン誘導体の製造方法

## 技術分野

- 5 本発明はベンゾフラン誘導体の工業的に有用な製造方法に関する。

## 背景技術

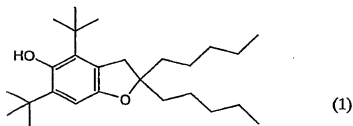
- 下記式（１）で表される化合物は、動脈硬化症や心筋梗塞等の虚血性疾患の治療剤として有用な抗酸化剤として公知の物質であり、その製造方法は特開平６－  
10 206842号公報、WO94/08930公報、US5,574,178公報に記載されている。

しかしながら、かかる製造方法においては反応工程が長く、反応の途中で複数回のカラムクロマトグラフィーによる精製工程を含む等、必ずしも工業的製造方法として満足できるものではなかった。

15

## 発明の開示

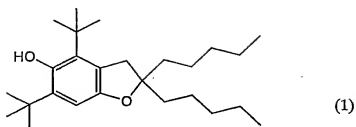
本発明者らは鋭意研究を重ねた結果、式（１）



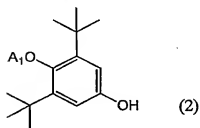
- 20 で表される化合物の効率的な製造方法を見だし、本発明を完成させた。

すなわち、本発明は、工業的に有用なベンゾフラン誘導体を製造する方法に関する。

具体的には、本発明は、式（１）

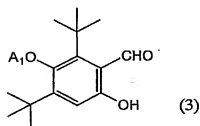


で表される化合物を製造する方法であって、式 (2)



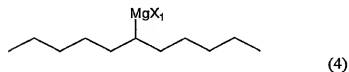
(式中、 $A_1$  は保護基を示す)

5 で表される化合物をホルミル化して式 (3)



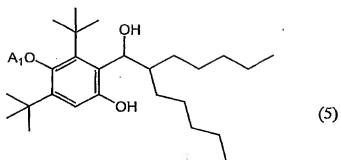
(式中、 $A_1$  は保護基を示す)

で表される化合物を得る第 1 のステップと、式 (3) で表される化合物を水素化金属と反応させた後、式 (4)



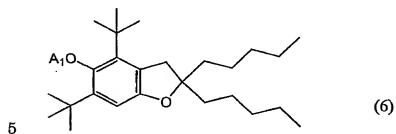
10

(式中、 $X_1$  はハロゲン原子を示す) で表される化合物と反応させて式 (5)



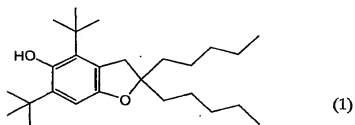
(式中、 $A_1$ は保護基を示す)

で表される化合物を得る第3のステップと、式(5)で表される化合物を閉環して式(6)



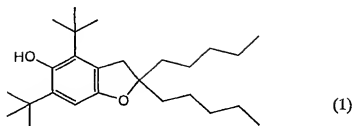
(式中、 $A_1$ は保護基を示す)

で表される化合物を得る第5のステップと、式(6)で表される化合物を脱保護して、式(1)

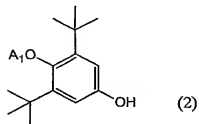


10 で表される化合物を得る第7のステップとを行うことを特徴とする製造方法を提供するものである。

また、本発明は、式(1)

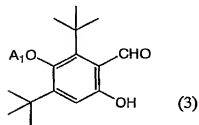


で表される化合物を製造する方法であって、式 (2)



(式中、 $A_1$  は保護基を示す)

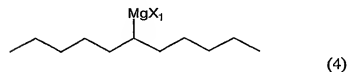
5 で表される化合物をホルミル化して式 (3)



(式中、 $A_1$  は保護基を示す)

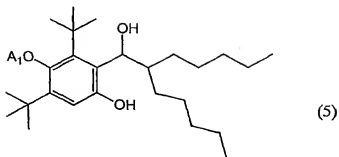
で表される化合物を得る第 1 のステップと、式 (3) で表される化合物を低級アルコールと水との混合溶媒中で再結晶することにより、精製された式 (3) で表

10 される化合物を得る第 2 のステップと、式 (3) で表される化合物を水素化金属と反応させた後、式 (4)



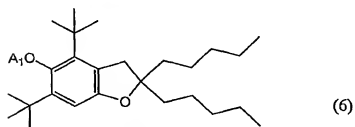
(式中、 $X_1$  はハロゲン原子を示す)

で表される化合物と反応させて式 (5)



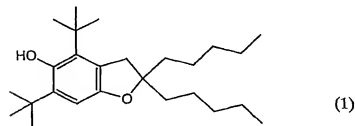
(式中、 $A_1$ は保護基を示す)

- で表される化合物を得る第3のステップと、式(5)で表される化合物を、炭化水素中または低級アルコールと水との混合溶媒中で再結晶することにより、精製された式(5)で表される化合物を得る第4のステップと、式(5)で表される化合物を閉環して式(6)
- 5



(式中、 $A_1$ は保護基を示す)

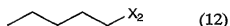
- で表される化合物を得る第5のステップと、式(6)で表される化合物を低級アルコール中アルカリで処理した後、酸化アルミニウムで処理することにより、精製された式(6)で表される化合物を得る第6のステップと、式(6)で表される化合物を脱保護して、式(1)
- 10



- で表される化合物を得る第7のステップとを行うことを特徴とする製造方法を提供するものである。
- 15

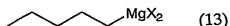
加えて、本発明は、

式 (12)

(式中、X<sub>2</sub>はハロゲン原子を示す)

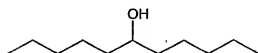
で表される化合物を、ジエチルエーテルあるいはテトラヒドロフラン中、マグネ

5 シウムで処理することにより式 (13)

(式中、X<sub>2</sub>はハロゲン原子を示す)

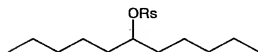
で表される化合物を得、得られた化合物を蟻酸エステルで処理することにより式

(14)

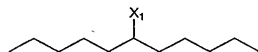


10

(14)

で表される化合物を得る第15のステップと、得られた化合物を塩化メタンスル  
ホニルあるいは塩化p-トルエンスルホニルで処理することにより式 (15)

(15)

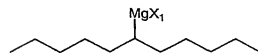
(式中、R<sub>s</sub>はメタンスルホニル基またはp-トルエンスルホニル基を示す。)15 で表される化合物を得、得られた化合物をハロゲン化剤で処理することによりハ  
ロゲン化して式 (16)

(16)

(式中、X<sub>1</sub>はハロゲン原子を示す)

で表される化合物を得、得られた化合物をマグネシウムで処理することにより式

20 (4)



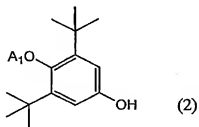
(4)



(式中、 $X_1$  はハロゲン原子を示す。)

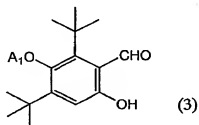
で表される化合物を製造する方法を提供するものである。

また、本発明は、式 (2)



5 (式中、 $A_1$  は保護基を示す)

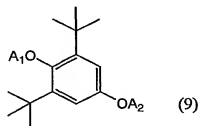
で表される化合物を酸触媒存在下ヘキサメチレンテトラミンで処理した後、加水分解することにより式 (3)



(式中、 $A_1$  は保護基を示す)

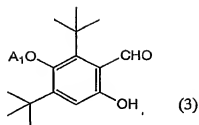
10 で表される化合物を製造する方法を提供するものである。

さらに、本発明は、式 (9)



(式中、 $A_1$ ,  $A_2$  は保護基を示す)

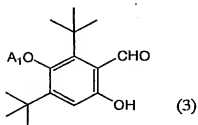
15 で表される化合物を酸触媒存在下ヘキサメチレンテトラミンで処理した後、加水分解することにより式 (3)



(式中、 $A_1$ は保護基を示す)

で表される化合物を製造する方法を提供するものである。

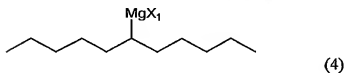
加えて、本発明は、式(3)



5

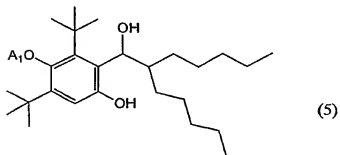
(式中、 $A_1$ は保護基を示す)

で表される化合物を水素化金属と反応させた後、式(4)



(式中、 $X_1$ はハロゲン原子を示す)

10 で表される化合物と反応させて式(5)

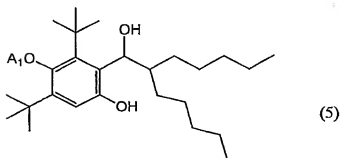


(式中、 $A_1$ は保護基を示す)

で表される化合物を得、得られた式(5)で表される化合物を、炭化水素中または低級アルコールと水との混合溶媒中で再結晶することにより、精製された式

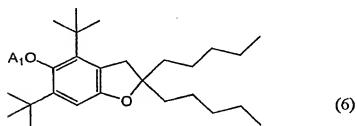
(5) で表される化合物を製造する方法を提供するものである。

さらに加えて、本発明は、式 (5)



(式中、A<sub>1</sub> は保護基を示す)

5 で表される化合物を閉環して式 (6)

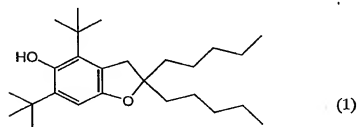


(式中、A<sub>1</sub> は保護基を示す)

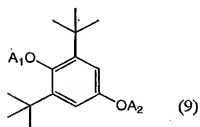
で表される化合物を得、得られた式 (6) で表される化合物を低級アルコール中アルカリで処理した後、酸化アルミニウムで処理することにより、精製された式

10 (6) で表される化合物を製造する方法を提供するものである。

また、本発明は、式 (1)

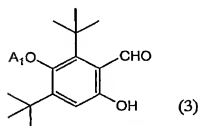


で表される化合物を製造する方法であって、式 (9)



(式中、 $A_1$ ,  $A_2$ は保護基を示す)

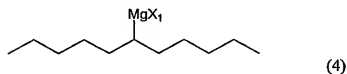
で表される化合物を酸触媒存在下へキサメチレンテトラミンで処理した後、加水分解して式(3)



5

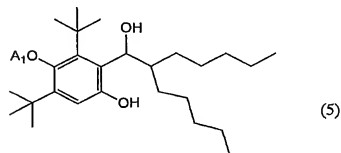
(式中、 $A_1$ は保護基を示す)

で表される化合物を得る第14のステップと、式(3)で表される化合物を水素化金属と反応させた後、式(4)



10 (式中、 $X_1$ はハロゲン原子を示す)

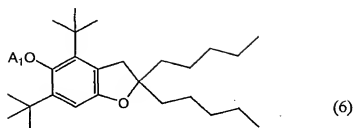
で表される化合物と反応させて式(5)



(式中、 $A_1$ は保護基を示す)

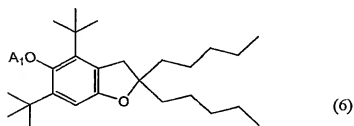
で表される化合物を得る第3のステップと、式(5)で表される化合物を閉環し

て式 (6)



(式中、A<sub>1</sub>は保護基を示す)

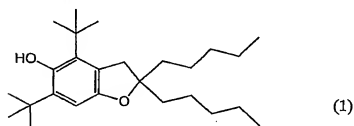
で表される化合物を得る第5のステップと、式 (6)



5

(式中、A<sub>1</sub>は保護基を示す)

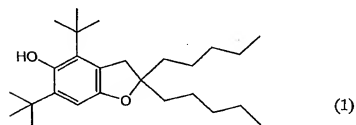
で表される化合物を脱保護して、式 (1)



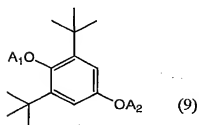
で表される化合物を得る第7のステップとを行うことを特徴とする製造方法を提供するものである。

10

加えて、本発明は、式 (1)

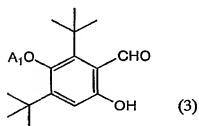


で表される化合物を製造する方法であって、式 (9)



(式中、 $A_1$ ,  $A_2$  は保護基を示す)

で表される化合物を酸触媒存在下ヘキサメチレンテトラミンで処理した後、加水分解して式 (3)



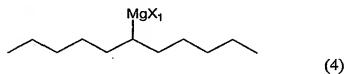
5

(式中、 $A_1$  は保護基を示す)

で表される化合物を得る第 1 4 のステップと、式 (3) で表される化合物を低級アルコールと水との混合溶媒中で再結晶することにより、精製された式 (3) で表される化合物を得る第 2 のステップと、式 (3) で表される化合物を水素化金

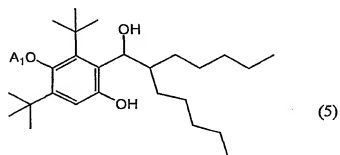
10

属と反応させた後、式 (4)



(式中、 $X_1$  はハロゲン原子を示す)

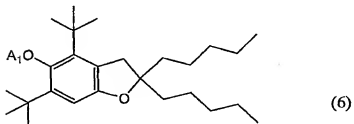
で表される化合物と反応させて式 (5)



(式中、 $A_1$  は保護基を示す)

で表される化合物を得る第3のステップと、式(5)で表される化合物を、炭化水素中または低級アルコールと水との混合溶媒中で再結晶することにより、精製された式(5)で表される化合物を得る第4のステップと、式(5)で表される

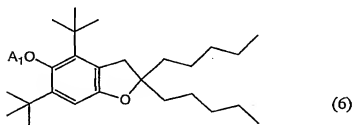
- 5 化合物を閉環して式(6)



(式中、 $A_1$  は保護基を示す)

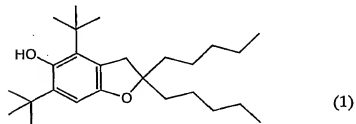
で表される化合物を得る第5のステップと、式(6)で表される化合物を低級アルコール中アルカリで処理した後、酸化アルミニウムで処理することにより、精製された式(6)で表される化合物を得る第6のステップと、式(6)

- 10 製された式(6)で表される化合物を得る第6のステップと、式(6)



(式中、 $A_1$  は保護基を示す)

で表される化合物を脱保護して、式(1)



- 15 で表される化合物を得る第7のステップとを行うことを特徴とする製造方法を提供するものである。

発明を実施するための最良の形態

本発明における以下の用語には、特に示さない限り、以下に示す意味が含まれる。

- 5 本発明において、低級とは炭素数 1 から 4 のものをいい、例えば低級アルコールとは炭素数 1 から 4 の脂肪族アルコール、低級アシル基とは炭素数 1 から 4 のアシル基を意味する。また、物質に対する倍量とは、物質 1 重量に対する重量比をいう。たとえば、物質に対して 2 倍量とは、物質 1 重量に対して 2 重量であることを意味する。

- 10 低級アシル基としては、例えば、ホルミル基、アセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、イソブチリル基などがあげられる。

A<sub>1</sub>、A<sub>2</sub> における保護基としては、例えば、低級アシル基などがあげられ、低級アシル基が好ましく、さらにアセチル基が好ましい。

- 15 ハロゲン化剤としては、例えば、塩化カリウム、塩化リチウム、臭化リチウム、ヨウ化リチウムがあげられ、塩化カリウム、塩化リチウムが好ましく、さらに塩化リチウムが好ましい。

X<sub>1</sub> におけるハロゲン原子としては、例えば、塩素、臭素、ヨウ素があげられ、塩素、臭素が好ましく、さらに塩素が好ましい。

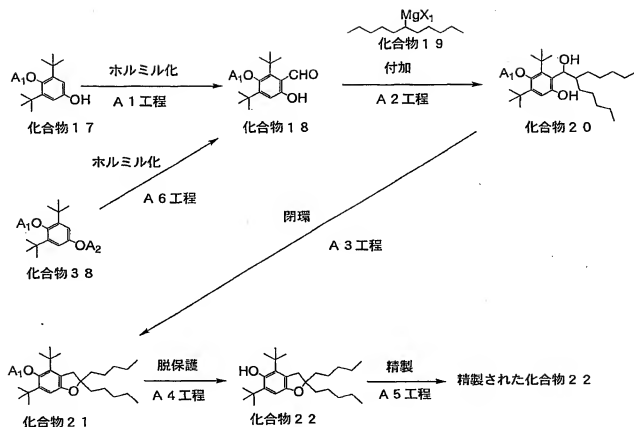
X<sub>2</sub> におけるハロゲン原子としては、例えば、塩素、臭素、ヨウ素があげられ、塩素、臭素が好ましく、さらに臭素が好ましい。

- 20 次に、本発明の製造方法について説明する。

本発明の製造方法の例を以下に示す（A 法～D 法）。



## A法



(式中、 $A_1$ 、 $A_2$ は保護基を示し、 $X_1$ はハロゲン原子を示す。)

- 5 A法は、前記式(2)で表される化合物としての化合物17を原料として、前記式(1)で表される化合物としての化合物22を製造する方法または前記式(1)で表される化合物としての精製された化合物22を製造する方法である。
- まず、前記式(2)で表される化合物としての化合物17をホルミル化して前記式(3)で表される化合物としての化合物18を得る(A1工程)。ホルミル化
- 10 反応は、酸触媒存在下ヘキサメチレンテトラミンで処理した後、加水分解前記することにより行うことができる。

酸触媒としては、例えばトリフルオロ酢酸、メタンスルホン酸があげられ、メタンスルホン酸が好ましい。用いられる溶媒は、反応に不活性であればよく、例えば酢酸、トリフルオロ酢酸、メタンスルホン酸、メタンスルホン酸と酢酸との

混合溶媒、*n*-ヘプタン、シクロヘキサンなどがあげられ、酢酸、トリフルオロ酢酸、メタンスルホン酸、メタンスルホン酸と酢酸との混合溶媒が好ましく、さらにトリフルオロ酢酸、メタンスルホン酸、メタンスルホン酸と酢酸との混合溶媒が好ましく、特にメタンスルホン酸と酢酸との混合溶媒が好ましい。ここで用いられるヘキサメチレンテトラミンは、化合物 17 に対して通常 1 当量から 5 当量であり、1.5 当量から 2.5 当量が好ましく、さらに 2 当量から 2.5 当量が好ましい。反応温度は、通常 70℃ から 100℃ であり、80℃ から 100℃ が好ましく、さらに 90℃ から 100℃ が好ましい。反応時間は、通常 1 時間から 6 時間であり、1 時間から 2 時間が好ましい。加水分解温度は、通常 80℃ から 105℃ であり、90℃ から 105℃ が好ましく、さらに 95℃ から 105℃ が好ましい。加水分解時間は、通常 1 時間から 10 時間であり、3 時間から 8 時間が好ましく、さらに 5 時間から 7 時間が好ましい。得られた化合物 18 は所望により精製するが、精製するのが好ましい。精製法としては再結晶が好ましい。

再結晶に用いる溶媒としては、メタノール、エタノール、イソプロパノールなどの低級アルコールと水との混合溶媒が好ましく、さらにイソプロパノールと水との混合溶媒が好ましい。ここで、イソプロパノールと水との混合比は、1 : 1 から 2 : 1 が好ましく、さらに 3 : 1.8 から 3 : 2.2 が好ましい。再結晶に用いられる溶媒量は、化合物 2 に対して 4 倍量から 8 倍量が好ましく、さらに 4 倍量から 6 倍量が好ましい。再結晶温度は、通常 0℃ から 30℃ であり、0℃ から 20℃ が好ましい。再結晶時間は、通常 15 分から 10 時間であり、0.5 時間から 3 時間が好ましい。

ここで、前記式 (3) で表される化合物としての化合物 18 は、前記式 (9) で表される化合物としての化合物 38 を酸触媒存在下ヘキサメチレンテトラミンで処理した後、加水分解することによって得ることもでき (A6 工程)、作業量の低減の点で好ましい。

酸触媒としては、例えばトリフルオロ酢酸、メタンスルホン酸があげられ、メタンスルホン酸が好ましい。用いられる溶媒は、反応に不活性であればよく、例えば酢酸、トリフルオロ酢酸、メタンスルホン酸、メタンスルホン酸と酢酸との混合溶媒、*n*-ヘプタン、シクロヘキサンなどがあげられ、酢酸、トリフルオロ

- 酢酸、メタンスルホン酸、メタンスルホン酸と酢酸との混合溶媒が好ましく、さらにトリフルオロ酢酸、メタンスルホン酸、メタンスルホン酸と酢酸との混合溶媒が好ましく、特にメタンスルホン酸が好ましい。ここで用いられるヘキサメチレンテトラミンは、化合物 38 に対して通常 1 当量から 5 当量であり、
- 5 量から 2.5 当量が好ましく、さらに 2 当量から 2.5 当量が好ましい。反応温度は、通常 70℃ から 100℃ であり、80℃ から 100℃ が好ましく、さらに 80℃ から 90℃ が好ましい。反応時間は、通常 1 時間から 6 時間であり、3 時間から 4 時間が好ましい。加水分解温度は、通常 80℃ から 105℃ であり、90℃ から 105℃ が好ましく、さらに 95℃ から 105℃ が好ましい。加水分解
- 10 時間は、通常 1 時間から 10 時間であり、3 時間から 8 時間が好ましく、さらに 5 時間から 7 時間が好ましい。得られた化合物 18 は所望により精製するが、精製するのが好ましい。精製法としては再結晶が好ましい。再結晶に用いる溶媒としては、メタノール、エタノール、イソプロパノールなどの低級アルコールと水との混合溶媒が好ましく、さらにイソプロパノールと水との混合溶媒が好ましい。
- 15 ここで、イソプロパノールと水との混合比は、1:1 から 2:1 が好ましく、さらに 3:1.8 から 3:2.2 が好ましい。再結晶に用いられる溶媒量は、化合物 2 に対して 4 倍量から 8 倍量が好ましく、さらに 4 倍量から 6 倍量が好ましい。再結晶温度は、通常 0℃ から 30℃ であり、0℃ から 20℃ が好ましい。再結晶時間は、通常 15 分から 10 時間であり、0.5 時間から 3 時間が好ましい。
- 20 次に、前記式 (3) で表される化合物としての化合物 18 に、水素化金属の存在下、前記式 (4) で表される化合物としての化合物 19 を反応させて前記式 (5) で表される化合物としての化合物 20 を得る (A2 工程)。水素化金属としては、例えば水素化リチウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム、水素化カルシウムなどがあげられ、水素化リチウム、水素化ナトリウムが好ましく、さら
- 25 に水素化ナトリウムが好ましい。用いられる溶媒は、反応に不活性であればよく、例えばテトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジメトキシエタン、トルエンなどがあげられ、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテルが好ましく、さらにテトラヒドロフランが好ましい。ここで用いられる化合物 19 は、化合物 18 に対して通常 1 当量から 3 当量であり、1 当量から 2 当量が好ましく、さらに 1.2 当

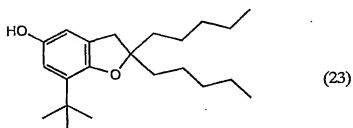
- 量から2当量が好ましい。反応温度は、通常0℃から35℃であり、0℃から30℃が好ましく、さらに5℃から25℃が好ましい。反応時間は、通常1時間から5時間であり、1時間から3時間が好ましく、さらに2時間から3時間が好ましい。上記の操作により化合物20を得ることができる。ここで、得られた化合物20は所望により精製するが、精製するのが好ましい。精製法としては再結晶が好ましい。再結晶に用いる溶媒としては、n-ヘキサン、n-ヘプタンなどの炭化水素、または、メタノール、エタノール、イソプロパノールなどの低級アルコールと水との混合溶媒が好ましく、さらにn-ヘキサン、n-ヘプタンが好ましく、特にn-ヘプタンが好ましい。再結晶に用いられる溶媒量は、化合物20に対して8倍量から15倍量が好ましく、さらに9倍量から12倍量が好ましい。再結晶温度は、通常0℃から30℃であり、0℃から15℃が好ましい。再結晶時間は、通常1時間から10時間であり、1時間から3時間が好ましい。

- 次に、前記式(5)で表される化合物としての化合物20を酸で処理することにより開環し、次にアルカリで処理し、さらに酸化アルミニウムで処理することによって前記式(6)で表される化合物としての精製された化合物21を得る(A3工程)。

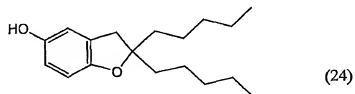
- 酸としては、例えば三ふっ化ほう素ジエチルエーテル錯体などのルイス酸、硫酸およびp-トルエンスルホン酸などのプロトン酸などがあげられ、三ふっ化ほう素ジエチルエーテル錯体、p-トルエンスルホン酸が好ましく、さらに三ふっ化ほう素ジエチルエーテル錯体が好ましい。用いられる溶媒は、反応に不活性であればよく、例えばn-ヘキサン、n-ヘプタン、ベンゼン、トルエン、ジクロロメタン、クロロホルムなどがあげられ、n-ヘキサン、n-ヘプタン、トルエンが好ましく、さらにn-ヘキサン、n-ヘプタンが好ましく、特にn-ヘプタンが好ましい。ここで用いられる酸は、化合物20に対して通常0.01当量から3当量であり、1.5当量から2.5当量が好ましく、さらに1.8当量から2.2当量が好ましい。反応温度は、通常20℃から50℃であり、20℃から40℃が好ましく、さらに25℃から35℃が好ましい。反応時間は、通常1時間から6時間であり、2時間から4時間が好ましく、さらに3時間から4時間が好ましい。

- アルカリとしては、例えば水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、ナトリウムメトキシドなどがあげられ、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、ナトリウムメトキシドが好ましく、さらに水酸化カリウム、ナトリウムメトキシドが好ましい。
- 用いられる溶媒は、反応に不活性であればよく、例えばメタノール、エタノールなどの低級アルコールがあげられ、低級アルコールが好ましく、さらにメタノール、エタノールが好ましく、特にメタノールが好ましい。ここで用いられるアルカリは、化合物 20 に対して通常 0.01 当量から 0.3 当量であり、0.1 当量から 0.3 当量が好ましく、さらに 0.2 当量から 0.3 当量が好ましい。反応温度は、通常 0℃ から 50℃ であり、10℃ から 40℃ が好ましい。反応時間は、通常 10 分から 120 分であり、20 分から 60 分が好ましく、さらに 20 分から 40 分が好ましい。

- 上記の操作により化合物 21 を得ることができる。ここで、得られた化合物 21 を吸着剤で処理してもよく、吸着剤で処理するのが好ましい。化合物 21 を吸着剤で処理することにより、前記化合物 20 を閉環する反応における副生成物である式 (23)



で表される化合物、および式 (24)



- で表される化合物を除去することができ、精製された化合物 21 を得ることができる。

用いられる吸着剤としては、酸化アルミニウムが好ましい。用いられる溶媒は、反応に不活性であればよく、例えば n-ヘキサン、n-ヘプタンなどがあげられ、

- n-ヘプタンが好ましい。ここで用いられる吸着剤は、化合物20に対して通常0.5倍量から2倍量であり、0.8倍量から1.5倍量が好ましく、さらに0.8倍量から1.2倍量が好ましい。反応温度は、通常0℃から50℃であり、20℃から30℃が好ましい。反応時間は、通常10分から60分であり、20分
- 5 1 から40分が好ましく、さらに25分から35分が好ましい。

- 次に、前記式(6)で表される化合物としての化合物21を脱保護して前記式(1)で表される化合物としての化合物22を得る(A4工程)。ここで用いられる脱保護剤としては、例えばn-ブチルリチウム、水素化ジイソブチルアルミニウム、水素化リチウムアルミニウム、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、カリウムターシャリーブトキシドなどがあげられ、水素化ジイソブチルアルミニウム、水素化リチウムアルミニウム、水酸化カリウム、カリウムターシャリーブトキシドが好ましく、さらに水素化リチウムアルミニウム、水酸化カリウムが好ましい。用いられる溶媒は、反応に不活性であればよく、例えばテトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、メチル-tert-ブチルエーテルなどのエーテル類、および、
- 15 1-プロパノールなどのアルコール類、n-ヘプタンなどの飽和炭化水素類などがあげられ、テトラヒドロフラン、メチル-tert-ブチルエーテル、1-プロパノール、n-ヘプタンが好ましく、さらにメチル-tert-ブチルエーテル、1-プロパノールが好ましい。溶媒としてアルコール類を用いる場合には、無水アルコールが好ましい。ここで用いられる脱保護剤は、化合物21に対して通常1当量から2当量であり、1当量から1.5当量が好ましく、さらに1.1当量から1.2当量が好ましい。脱保護剤として水酸化カリウム、水酸化ナトリウムを用いる場合には、化合物21に対して1当量から10当量が好ましく、さらに5当量から7当量が好ましい。反応温度は、溶媒がエーテル類である場合には、通常0℃から60℃であり、30℃から55℃が好ましく、さらに45℃から55℃が好
- 25 ましい。溶媒がアルコール類である場合には、反応温度は溶媒の沸点付近が好ましく、さらに還流条件で反応を行うのが好ましい。反応時間は、通常30分から5時間であり、1時間から3時間が好ましく、さらに2時間から3時間が好ましい。

ここで、脱保護剤として水酸化カリウム、水酸化ナトリウムを用いる場合には、

- 溶媒としては無水アルコールが好ましく、さらに無水 1-プロパノールが好ましい。脱保護剤として水酸化カリウム、水酸化ナトリウムを用いる場合には、溶媒として無水アルコール類を用い、還流条件で反応を行うのが特に好ましい。また、脱保護剤としてカリウムターシャリーブトキシドを用いる場合には、溶媒として
- 5 n-ヘプタンを用い、還流条件で反応を行うのが好ましい。上記の操作により化合物 22 を得ることができるが、所望により、以下の操作によって精製することができ、精製するのが好ましい。

前記式 (1) で表される化合物としての化合物 22 を分子蒸留により精製する (A5 工程)。分子蒸留は公知の方法により行うことができる。

- 10 上記の製造方法において用いられる式 (4) で表される化合物としての化合物 19 は、本発明の D 法によって製造されたものであるのが好ましい。

上記の製造方法において用いられる式 (9) で表される化合物としての化合物 38 は、本発明の B 法によって製造されたものであるのが好ましい。

- 15 上記の製造方法において用いられる式 (2) で表される化合物としての化合物 17 は、本発明の B 法または C 法によって製造されたものであるのが好ましい。

## B 法



(式中、A<sub>1</sub>、A<sub>2</sub>は保護基を示す。)

20

B 法は、式 (7) で表される化合物としての化合物 25 を原料として、式 (9) で表される化合物としての化合物 27、および、前記式 (2) で表される化合物としての化合物 28 を製造する方法である。

- 25 まず、式 (7) で表される化合物としての化合物 25 を還元し、式 (8) で表される化合物としての化合物 26 を得る (B1 工程)。ここで用いられる還元方

法としては、例えばハイドロサルファイトナトリウムを用いる方法、水素による接触還元による方法などがあげられ、ハイドロサルファイトナトリウムを用いる方法が好ましい。還元方法としてハイドロサルファイトナトリウムを用いる方法を用いる場合、用いられる溶媒は、反応に不活性であればよく、例えばn-ヘキサン、シクロヘキサン、トルエン、酢酸エチルと水との混合溶媒などがあげられ、シクロヘキサン、酢酸エチルと水との混合溶媒が好ましい。ここで、相間移動触媒を用いてもよく、相間移動触媒を用いるのが好ましい。相間移動触媒としてはベンジルトリエチルアンモニウムクロリドが好ましい。ここで用いられる還元剤は、化合物25に対して通常1当量から3当量であり、1当量から2.5当量が好ましく、さらに1.2当量から2当量が好ましい。反応温度は、通常0℃から50℃であり、10℃から50℃が好ましく、さらに20℃から40℃が好ましい。反応時間は、通常0.5時間から3時間であり、0.5時間から3時間が好ましく、さらに1時間から2時間が好ましい。

- 次に、式(8)で表される化合物としての化合物26を酸触媒存在下、アシル化試薬で処理することにより水酸基を保護し、式(9)で表される化合物としての化合物27を得る(B2工程)。ここで用いられるアシル化試薬としては、例えば塩化アセチル、無水酢酸などがあげられ、無水酢酸が好ましい。用いられる溶媒は、反応に不活性であればよく、例えばn-ヘキサン、シクロヘキサン、トルエンなどがあげられ、n-ヘキサン、シクロヘキサンが好ましい。アシル化試薬で処理する方法としては、例えば濃硫酸触媒を用いる方法、4-ジメチルアミノピリジンで反応させた後に濃硫酸触媒を用いる方法などがあげられ、特に4-ジメチルアミノピリジンで反応させた後に濃硫酸触媒を用いる方法が好ましい。ここで用いられるアシル化試薬は、化合物26に対して通常2当量から5当量であり、2.5当量から3当量が好ましい。反応温度は、通常0℃から80℃であり、20℃から60℃が好ましく、さらに45℃から55℃が好ましい。反応時間は、通常0.5時間から6時間であり、2.5時間から4時間が好ましい。

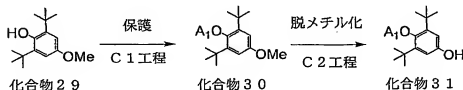
ここで、B1工程とB2工程において同一の溶媒を用いるのが、作業量低減およびコスト低減の点で好ましい。B1工程とB2工程で同一の溶媒を用いる場合の溶媒としては、例えばシクロヘキサンなどがあげられ、シクロヘキサンが好ま



しい。

- 次に、式（９）で表される化合物としての化合物 27 を脱保護し、前記式（２）で表される化合物としての化合物 28 を得る（B 3 工程）。ここで用いられる脱保護剤としては、例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなどがあげられ、水酸化ナトリウムが好ましい。用いられる溶媒は、反応に不活性であればよく、例えばメタノール、メタノールと水との混合溶媒などがあげられ、メタノールと水との混合溶媒が好ましい。ここで、メタノールと水との混合比は、1 : 1 から 3 : 2 が好ましい。ここで用いられる脱保護剤は、化合物 27 に対して通常 1 当量から 1.5 当量であり、1.05 当量から 1.2 当量が好ましい。反応温度は、通常 10℃ から 40℃ であり、20℃ から 40℃ が好ましい。反応時間は、通常 0.5 時間から 3 時間であり、1 時間から 2 時間が好ましい。

### C 法



- 15 （式中、A<sub>1</sub>は保護基を示す。）

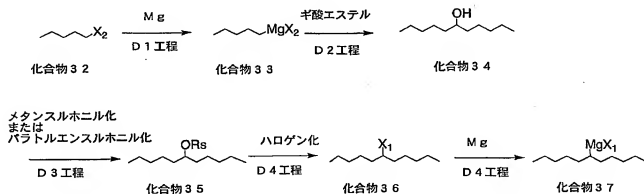
- C 法は、式（10）で表される化合物としての化合物 29 を原料として、前記式（2）で表される化合物としての化合物 31 を製造する方法である。本製法は特開平 6-206842 号公報などに記載されており、該公報記載の方法またはそれに準じた方法で製造することができる。

- まず、式（10）で表される化合物としての化合物 29 を酸触媒下、アシル化試薬で処理することにより水酸基を保護し、式（11）で表される化合物としての化合物 30 を得る（C 1 工程）。ここで用いられるアシル化試薬としては、例えば、塩化アセチル、無水酢酸などがあげられ、無水酢酸が好ましい。用いられる溶媒は、反応に不活性であればよく、例えば、n-ヘキサン、トルエン、アセ

トニトリルなどがあげられ、アセトニトリルが好ましい。触媒としては、例えば濃硫酸などがあげられ、濃硫酸が好ましい。ここで用いられるアシル化試薬は、化合物 2 9 に対して通常 1 当量から 10 当量であり、1 当量から 5 当量が好ましく、さらに 1 当量から 1.5 当量が好ましい。反応温度は、通常 10℃ から 70℃ であり、20℃ から 40℃ が好ましい。反応時間は、通常 3 時間から 48 時間であり、5 時間から 12 時間が好ましい。

次に、式 (11) で表される化合物としての化合物 3 0 を脱メチル化し、前記式 (2) で表される化合物としての化合物 3 1 を得る (C 2 工程)。ここで用いられる脱保護法としては、例えば、アセトニトリル中、塩化トリメチルシリルとヨウ化ナトリウムとの共存下で還流する方法などがあげられる。

#### D 法



(式中、 $\text{X}_1$ 、 $\text{X}_2$  はハロゲン原子を示す。 $\text{R}_s$  はメタンスルホニル基または p-トルエンスルホニル基を示す。)

D 法は、前記式 (12) で表される化合物としての化合物 3 2 を原料として、前記式 (4) で表される化合物としての化合物 3 7 を製造する方法である。

まず、前記式 (12) で表される化合物としての化合物 3 2 をマグネシウムで処理し、前記式 (13) で表される化合物としての化合物 3 3 を得る (D 1 工程)。ここで用いられるマグネシウムとしては、例えば、マグネシウム粉末、テープ状マグネシウム、削り状マグネシウムなどがあげられ、マグネシウム粉末が

好ましい。用いられる溶媒は、反応に不活性であればよく、例えばジエチルエーテル、テトラヒドロフランなどがあげられ、テトラヒドロフランが好ましい。ここで用いられるマグネシウムは、化合物 3 2 に対して通常 1 当量から 1.5 当量であり、1 当量から 1.1 当量が好ましい。反応温度は、通常 20℃から 40℃であり、30℃から 35℃が好ましい。反応時間は、通常 1 時間から 3 時間であり、1 時間から 2 時間が好ましい。

- 次に、前記式 (1 3) で表される化合物としての化合物 3 3 を蟻酸エステルなどで処理し、前記式 (1 4) で表される化合物としての化合物 3 4 を得る (D 2 工程)。ここで用いられる蟻酸エステルとしては、例えば、蟻酸メチル、蟻酸エチルなどがあげられ、蟻酸エチルが好ましい。用いられる溶媒は、反応に不活性であればよく、例えばジエチルエーテル、テトラヒドロフランなどがあげられ、テトラヒドロフランが好ましい。ここで用いられる蟻酸エステルは、化合物 3 3 に対して通常 0.4 当量から 0.5 当量であり、0.45 当量から 0.5 当量が好ましい。反応温度は、通常 20℃から 40℃であり、25℃から 35℃が好ましい。反応時間は、通常 1 時間から 3 時間であり、1 時間から 2 時間が好ましい。

- 次に、前記式 (1 4) で表される化合物としての化合物 3 4 をスルホン化試薬で処理し、前記式 (1 5) で表される化合物としての化合物 3 5 を得る (D 3 工程)。ここで用いられるスルホン化試薬としては、例えば、塩化メタンスルホン、塩化 p-トルエンスルホンなどがあげられ、塩化メタンスルホンが好ましい。用いられる溶媒は、反応に不活性であればよく、例えばジクロロメタン、ピリジンなどがあげられ、ピリジンが好ましい。ここで用いられるスルホン化試薬は、化合物 3 4 に対して通常 1 当量から 2 当量であり、1.1 当量から 1.5 当量が好ましい。反応温度は、通常 0℃から 30℃であり、10℃から 30℃が好ましい。反応時間は、通常 3 時間から 12 時間であり、5 時間から 8 時間が好ましい。

次に、前記式 (1 5) で表される化合物としての化合物 3 5 をハロゲン化剤で処理し、前記式 (1 6) で表される化合物としての化合物 3 6 を得る (D 4 工程)。ここで用いられるハロゲン化剤としては、例えば、塩化カリウム、塩化リチウム、臭化リチウム、ヨウ化リチウムなどがあげられ、塩化カリウム、塩化リ

チウムが好ましく、さらに塩化リチウムが好ましい。用いられる溶媒は、反応に不活性であればよく、例えばN，N-ジメチルホルムアミド、N，N-ジメチルアセトアミドなどがあげられ、N，N-ジメチルホルムアミドが好ましい。ここで用いられるハロゲン化剤は、化合物35に対して通常1当量から5当量であり、

5 1. 2当量から3当量が好ましく、さらに1. 5当量から2当量が好ましい。反応温度は、通常25℃から80℃であり、50℃から60℃が好ましい。反応時間は、通常2時間から10時間であり、3時間から5時間が好ましい。

次に、前記式(16)で表される化合物としての化合物36をマグネシウムで処理し、前記式(4)で表される化合物としての化合物37を得る(D5工程)。

10 ここで用いられるマグネシウムとしては、例えば、マグネシウム粉末、テープ状マグネシウム、削り状マグネシウムなどがあげられ、マグネシウム粉末が好ましい。また、反応前にマグネシウムを活性化させるために、マグネシウムの活性化剤を予めマグネシウムと反応させるか、化合物36と混合して反応させることもできる。マグネシウムの活性化剤としては、ヨウ素、ジプロモエタンなどがあげ

15 られ、ジプロモエタンが好ましい。用いられる溶媒は、反応に不活性であればよく、例えばテトラヒドロフラン、ジエチルエーテルなどがあげられ、テトラヒドロフランが好ましい。ここで用いられるマグネシウムは、化合物36に対して通常1当量から2当量であり、1. 2当量から1. 5当量が好ましい。反応温度は、通常25℃から40℃であり、30℃から40℃が好ましい。反応時間は、通常

20 2時間から12時間であり、2時間から3時間が好ましい。

### 実施例

以下に実施例により本発明を更に詳細に説明するが、本発明はこの実施例によりならん制限されるものではない。

25

#### (実施例1) 5-アセトキシ-4, 6-ジターシャリーブチル-2-ヒドロキシベンズアルデヒドの合成

水冷下、メタンスルホン酸16.5mLにヘキサメチレンテトラミン5.3g(37.8mmol)を加えた。そこに4-アセトキシ-3, 5-ジターシャリーブチ

- ルフェノール 50 g (189 mmol) を加え、90℃で1時間反応した。この液を30～40℃に冷却し、水 450 mL を加え、100℃で3時間攪拌した。この液を40℃に冷却し、10%酢酸エチル-ヘキサン 180 mL で2回抽出した。有機層を飽和食塩水 150 mL で洗浄し、溶媒を減圧留去した。残渣を通気乾燥機(並行流)にて50℃で一夜乾燥し、標記化合物 39.75 g を得た。得られた標記化合物の半量を取り、イソプロパノール 75 mL に加熱溶解した。この液を15℃に冷却し、結晶の析出を確認した後、水 50 mL を滴下した。この液を0℃に冷却し、0.5時間攪拌した。得られた結晶を遠心分離し、イソプロパノール・水混合溶媒(イソプロパノール:水=1:1) 50 mL で洗浄し、通気乾燥機(並行流)にて50℃で5時間乾燥し、5-アセトキシ-4,6-ジターシャリ-ブチル-2-ヒドロキシベンズアルデヒド 16.1 g を得た。

- $^1\text{H}$  NMR (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1.33 (s, 9H), 1.52 (s, 9H), 2.35 (s, 3H), 6.93 (s, 1H), 10.61 (s, 1H), 12.30 (s, 1H)
- IR ( $\text{cm}^{-1}$ ): 1758, 1637, 1373, 1211, 1176, 779

#### (実施例2) n-ペンチルマグネシウムブロミドの合成

- マグネシウム粉末 102 g (4.2 mol) をテトラヒドロフラン 1 L に懸濁し、窒素雰囲気下、臭化n-ペンチル 500 mL (4.0 mol) を内温 55～60℃を保ちながら6時間かけて滴下した。その後室温で2時間攪拌することにより、n-ペンチルマグネシウムブロミド/テトラヒドロフラン溶液を調製した。

#### (実施例3) 6-ウンデカノールの合成

- 実施例2で合成したn-ペンチルマグネシウムブロミド/テトラヒドロフラン溶液に窒素雰囲気下、室温で蟻酸エチル 162 mL (2.0 mol) を滴下し、そのまま室温で1昼夜攪拌した。この反応液に注意深く水を加えた後、希塩酸で中和し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮し、6-ウンデカノール 340.8 g を得た。

$^1\text{H}$  NMR (270MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 0.89 (t, 6H),  
1.22–1.50 (m, 17H), 3.59 (br, 1H)

(実施例4) 6-メタンスルホニルオキシウンデカンの合成

- 5     6-ウンデカノール29.95g (0.17mol) をピリジン60mLに溶解した後、氷冷下塩化メタンスルホニル29.98g (0.26mol) を滴下し、そのまま一夜攪拌した。その後、0.5N塩酸水35mLを加え、酢酸エチル200mLで2回抽出した。有機層を100mLの水、飽和食塩水の順で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。硫酸マグネシウムをろ過後、溶媒を留去することにより、6-メタンスルホニルオキシウンデカン44.7gを得た。

$^1\text{H}$  NMR (270MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 0.90 (t, 6H),  
1.22–1.48 (m, 12H), 1.60–1.77 (m, 4H), 2.99 (s, 3H), 4.70 (m, 1H)

15    (実施例5) 6-クロロウンデカンの合成

- 6-メタンスルホニルオキシウンデカン30g (0.12mol) をN, N-ジメチルホルムアミド150mLに溶解し、氷水冷下無水塩化リチウム15.3g (0.36mol) を加えた。この液を50～55℃に加温し、そのまま3時間攪拌した。その後15℃に冷却し、冷水300mLを加えた。反応液をヘキサ150mLで3回抽出し、有機層を水150mL、飽和食塩水150mLで順次洗浄後無水硫酸マグネシウム6gで乾燥した。無水硫酸マグネシウムをろ過後、溶媒を減圧留去し、6-クロロウンデカン22.2g (収率97.1%)を得た。

得られた6-クロロウンデカンを減圧蒸留し、本留(71℃～72℃/9–10mmHg)として6-クロロウンデカン17.3g (収率75.7%)を得た。

- 25     $^1\text{H}$  NMR (270MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 0.90 (t, 6H),  
1.20–1.58 (m, 12H), 1.62–1.75 (m, 4H), 3.89 (m, 1H)

(実施例6) 6-ウンデシルマグネシウムクロリドの合成

- 窒素気流下、マグネシウム 17.1 g (0.70 mol) にテトラヒドロフラン 114 mL を加え、臭化エチレン 1.1 mL でマグネシウムを活性化させた。活性化を確認後 6-クロウンデカン 111 g (0.58 mol) と臭化エチレン 8.7 mL のテトラヒドロフラン 1030 mL 溶液を滴下し (1 時間)、滴下後、一夜攪拌を続け 6-ウンデシルマグネシウムクロリド/テトラヒドロフラン溶液を得た。

(実施例 7) 4-アセトキシ-3, 5-ジターシャリーブチル-2-(1-ヒドロキシ-2-ベンチルヘプチル) フェノールの合成

- 10 窒素雰囲気下、氷水冷下 60% 水素化ナトリウム 13.0 g (0.33 mol) にテトラヒドロフラン 270 mL を加え、そこに 5-アセトキシ-4, 6-ジターシャリーブチル-2-ヒドロキシベンズアルデヒド 94.5 g (0.32 mol) のテトラヒドロフラン 200 mL 溶液を滴下し、室温で 1 時間攪拌した。その後、実施例 6 で調製したグリニヤール試薬を滴下し、室温で 1 時間反応した。
- 15 氷水冷下飽和塩化アンモニウム水 1000 mL を加え、酢酸エチル 1000 mL で 2 回抽出した。有機層を飽和食塩水 1000 mL で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。硫酸マグネシウムをろ過後、濃縮し、濃縮物をヘキサン 100 mL に加熱溶解した。その後、ゆっくりと 0℃ まで冷却晶析し、結晶を分離、乾燥し、4-アセトキシ-3, 5-ジターシャリーブチル-2-(1-ヒドロキシ-2-ベンチルヘプチル) フェノール 85.6 g を得た。

- 20  $^1\text{H}$  NMR (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 0.74 (t, 3H), 0.91 (t, 3H), 0.95-1.63 (m, 16H), 1.29 (s, 9H), 1.40 (s, 9H), 2.12 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.50 (d, 1H), 5.22 (dd, 1H), 6.77 (s, 1H), 7.89 (s, 1H)

IR ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3493, 1761, 1369, 1190, 908

(実施例 8) 5-アセトキシ-4, 6-ジターシャリーブチル-2, 2-ジベンチル-2, 3-ジヒドロベンゾフランの合成

- ヘキサン 21 L に 4-アセトキシ-3, 5-ジターシャリーブチル-2- (1-ヒドロキシ-2-ベンチルヘプチル) フェノール 3 kg を加え 10℃ に冷却した。三ふつ化ほう素ジエチルエーテル錯体 1.9 kg を加え、30℃ で 6 時間攪拌した。この液に 10% 炭酸水素ナトリウム水 12 L を加え攪拌した。水層を廃棄し、有機層を 10% 食塩水 12 L で洗浄し、一夜放置した。溶媒を減圧濃縮し、残渣にメタノール 21 L を加え溶解し、水酸化カリウム 24 g を加え室温で 1 時間攪拌した。その後、減圧濃縮し、残渣にヘキサン 21 L、水 12 L を加え攪拌した後、水層を廃棄し、有機層を 10% 食塩水で洗浄した。有機層に無水硫酸マグネシウム 1.2 kg、活性アルミナ 3.0 kg を加え、1 時間攪拌した。その後、金属スッチェで無機物をろ過し、溶媒を減圧濃縮し 5-アセトキシ-4, 6-ジターシャリーブチル-2, 2-ジベンチル-2, 3-ジヒドロベンゾフラン 2.8 kg (純度 99.8%) を得た。

- $^1\text{H}$  NMR (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 0.88 (t, 6H), 1.22-1.39 (m, 12H), 1.30 (s, 9H), 1.37 (s, 9H), 1.55-1.75 (m, 4H), 2.29 (s, 3H), 3.10 (d, 1H), 3.21 (d, 1H), 6.72 (s, 1H)

IR ( $\text{cm}^{-1}$ ): 1760, 1567, 1365, 1214, 1172, 943

- 20 (実施例 9) 4, 6-ジターシャリーブチル-5-ヒドロキシ-2, 2-ジベンチル-2, 3-ジヒドロベンゾフランの合成

- アルゴン雰囲気下、メチル-*t*-ブチルエーテル 18 L に水素化リチウムアルミニウムを 0.27 kg 加え 0.5 時間加熱還流した。この液を 30℃ に冷却し、5-アセトキシ-4, 6-ジターシャリーブチル-2, 2-ジベンチル-2, 3-ジヒドロベンゾフラン 2.8 kg / メチル-*t*-ブチルエーテル 5 L 溶液を滴下後、アルゴン雰囲気下 50℃ で 4.5 時間攪拌した。この液を 10℃ に冷却し、飽和塩化アンモニウム水 1.4 L をゆっくり滴下した。さらに 10% 塩酸水 14 L を加え、ヘキサン 14 L で抽出した。水層を廃棄し、飽和食塩水 14 L で有機層を洗浄した後、減圧濃縮し、残渣をヘキサン 12.5 L に溶解し、シリカゲル



2. 5 kgを加え、1時間攪拌した。シリカゲルをろ過後、減圧濃縮し、4, 6-ジターシャリーブチル-5-ヒドロキシ-2, 2-ジベンチル-2, 3-ジヒドロベンゾフラン1. 9 kg (純度99. 4%)を得た。

$^1\text{H}$  NMR (270MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 0. 88 (t, 6H),  
1. 22-1. 39 (m, 12H), 1. 40 (s, 9H), 1. 49 (s, 9H),  
1. 56-1. 68 (m, 4H), 3. 18 (s, 2H), 4. 66 (s, 1H), 6. 62 (s, 1H)

IR ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3650, 1614, 1573, 1411, 937, 759

10

#### (実施例10) 2, 6-ジターシャリーブチルヒドロキノンの合成

水60mLにハイドロサルファイトナトリウム15. 8g (90. 8mmol)、酢酸エチル50mL、2, 6-ジターシャリーブチル-1, 4-ベンゾキノ  
ン10. 0g (45. 5mmol)、ベンジルトリエチルアンモニウムクロリ  
ド1. 04g (4. 57mmol)を加え、25℃で1時間攪拌した。反応液を  
液液分離し、水層を廃棄した。有機層を10%食塩水20mLで洗浄し、溶媒を  
減圧留去し、2, 6-ジターシャリーブチルヒドロキノンを得た。

$^1\text{H}$  NMR (270MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1. 41 (s, 18H), 4. 46 (s, 1H), 4. 73 (s, 1H), 6. 68 (s, 2H)

20

#### (実施例11) 1, 4-ジアセトキシ-2, 6-ジターシャリーブチルベンゼンの合成

実施例10で得た2, 6-ジターシャリーブチルヒドロキノンにヘキサン50mL、無水酢酸13. 92g (136. 5mmol)、硫酸0. 79g (8. 06mmol)を加え、50℃で2時間攪拌した。この液を10℃に冷却し、水30mL、酢酸エチル10mLを加え、一夜攪拌した。この液を液液分離し、水層を廃棄後、有機層を7. 5%炭酸水素ナトリウム水40mL、10%食塩水40mLで洗浄し、溶媒を減圧留去し、1, 4-ジアセトキシ-2, 6-ジターシャリーブチルベンゼンを得た。

$^1\text{H}$  NMR (270MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1.33 (s, 18H), 2.28 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 7.03 (s, 2H)

(実施例12) 4-アセトキシ-3, 5-ジターシャリーブチルフェノールの合

5 成

実施例11で得た1, 4-ジアセトキシ-2, 6-ジターシャリーブチルベンゼンをメタノール60mLに溶解した後、20℃に冷却し、水酸化カリウム3.30g (50.1mmol)を加え、1.5時間攪拌した。この液を10~15℃に冷却し、水30mL、6N塩酸12.5mLを徐々に加えた。この液を10 5℃に冷却し、0.5時間攪拌した。結晶を遠心分離し、メタノール・水混合溶媒(メタノール:水=1:1)10mLで洗浄し、通気乾燥機(並行流)にて50℃で一晩乾燥し、4-アセトキシ-3, 5-ジターシャリーブチルフェノール10.97g (収率:実施例10の2, 6-ジターシャリーブチル-1, 4-ベンゾキノンから91.4%)を得た。

15  $^1\text{H}$  NMR (270MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1.31 (s, 18H), 2.33 (s, 3H), 4.88 (s, 1H), 6.76 (s, 2H)

(実施例13) 4-アセトキシ-3, 5-ジターシャリーブチルアニソールの合

成

20 2, 6-ジターシャリーブチル-4-メトキシフェノール1.50kg (6.35mol)および無水酢酸658mL (6.98mol)をアセトニトリル1.2Lに溶かした溶液に、濃硫酸3mLを加え、室温で一昼夜攪拌した。この液に大過剰の水を加え、生成した固体を濾過し、乾燥させた。得られた4-アセトキシ-3, 5-ジターシャリーブチルアニソールを精製することなく次の反応に用25 いた。

(実施例14) 4-アセトキシ-3, 5-ジターシャリーブチルフェノールの合

成

実施例13で得た4-アセトキシ-3, 5-ジターシャリーブチルアニソール

およびヨウ化ナトリウム 1.37 kg (9.14 mol) をアセトニトリル 5.0 L に溶解した後、塩化トリメチルシリル 1.16 L (9.14 mol) を滴下し、8 時間還流した。その後、反応液を室温に冷却し、水を加え、有機層を分離した。有機層をチオ硫酸ナトリウム水溶液、食塩水の順で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。有機層の濃縮で得た粗生成物をエタノール・水混合溶媒から再結晶し、乾燥した結果、標記化合物 1.55 kg (収率: 実施例 13 の 2, 6-ジターシャリーブチル-4-メトキシフェノールから 92.4%) を得た。

$^1\text{H}$  NMR (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1.31 (s, 18 H), 2.33 (s, 3H), 4.88 (s, 1H), 6.76 (s, 2H)

10

#### (実施例 15) 2, 6-ジターシャリーブチルヒドロキノンの合成

水 1.2 L にハイドロサルファイトナトリウム 223.2 g (1.09 mol)、シクロヘキサン 1.0 L、2, 6-ジターシャリーブチル-1, 4-ベンゾキノ 200.0 g (908 mmol)、ベンジルトリエチルアンモニウムクロリド 20.7 g (90.9 mmol) を加え、40℃で 1 時間攪拌した。反応液を液液分離し、水層を廃棄した。有機層を水 400 mL で洗浄し、2, 6-ジターシャリーブチルヒドロキノ / シクロヘキサン溶液を得た。

15

#### (実施例 16) 1, 4-ジアセトキシ-2, 6-ジターシャリーブチルベンゼンの合成

20

実施例 15 で得た 2, 6-ジターシャリーブチルヒドロキノ / シクロヘキサン溶液に、4-ジメチルアミノピリジン 83.3 mg (0.68 mmol) を加え、50℃にて無水酢酸 278.4 g (2.73 mol) をゆっくり滴下し、1 時間攪拌した。この反応液に硫酸 17.8 g (181 mmol) をゆっくりと滴下し、50℃で 1 時間攪拌した。この液を 30℃に冷却し、水 600 mL を加え、液液分離し、水層を廃棄した。有機層を 7.5% 炭酸水素ナトリウム水 800 mL、水 800 mL で順次洗浄し、1, 4-ジアセトキシ-2, 6-ジターシャリーブチルベンゼン / シクロヘキサン溶液を得た。

25

(実施例 17) 5-アセトキシ-4, 6-ジターシャリーブチル-2-ヒドロキシベンズアルデヒドの合成

水冷下、メタンスルホン酸 13.96 g (14.5 mol) にヘキサメチレンテ  
トラミン 25.46 g (1.82 mol) をゆっくりと加えた。そこに、実施例  
5 16 で得た 1, 4-ジアセトキシ-2, 6-ジターシャリーブチルベンゼン/シ  
クロヘキサン溶液を加え、しばらく攪拌した後、溶媒を減圧留去した。この反応  
液を 80℃ で 4 時間攪拌した後、25℃ に冷却し、水 2.5 L を加え、90~1  
00℃ 以上で 6 時間攪拌した。この液を 30~40℃ に冷却し、10% 酢酸エチ  
ル-ヘキサン 1.0 L で 2 回抽出した。有機層を水 800 mL で洗浄し、溶媒を  
10 減圧留去した。残渣にイソプロパノール 800 mL を加え、加熱溶解した後、1  
0℃ に冷却した。この液に、種晶 (0.1 g) を添加した後、結晶の析出を確認  
し、続いて水 560 mL をゆっくりと滴下した。この液を 0~5℃ に冷却し、1.  
5 時間攪拌後、減圧下にろ過し、結晶をイソプロパノール-水混合溶媒 (イソ  
15 プロパノール: 水 = 1 : 1) 560 mL で洗浄した。得られた結晶を減圧下 (ロ  
ータリーエバポレータ) にて 50℃ で 2.5 時間乾燥し、5-アセトキシ-4,  
6-ジターシャリーブチル-2-ヒドロキシベンズアルデヒド 11.78 g (収  
率: 実施例 15 の 2, 6-ジターシャリーブチル-1, 4-ベンゾキノンから 4  
4.4%) を得た。

$^1\text{H}$  NMR (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1.33 (s, 9H),  
20 1.52 (s, 9H), 2.35 (s, 3H), 6.93 (s, 1H), 10.  
61 (s, 1H), 12.30 (s, 1H)

IR ( $\text{cm}^{-1}$ ): 1758, 1637, 1373, 1211, 1176, 7  
79

m. p.: 79.0℃

25

(実施例 18) 5-アセトキシ-4, 6-ジターシャリーブチル-2, 2-ジペンチル-2, 3-ジヒドロベンゾフランの合成

ヘプタン 350 mL に、4-アセトキシ-3, 5-ジターシャリーブチル-2  
- (1-ヒドロキシ-2-ベンチルヘプチル) フェノール 70.0 g (156 mmol)

- mo1)を加え10℃以下に冷却した。三ふっ化ほう素ジエチルエーテル錯体44.3g(312mmol)を10℃以下で滴下し、30℃に加温した後、5.5時間攪拌した。この液を10℃以下に冷却した後、7.5%炭酸水素ナトリウム水350mLを加え攪拌した。液液分離し、有機層を水280mLで洗浄後、
- 5 28%ナトリウムメチラート7.8g(40.4mmol)、メタノール28mLを加え、室温で0.5時間攪拌した。反応液に水280mLを加え攪拌した後、水層を廃棄し、有機層を水280mLで洗浄した。有機層に無水硫酸マグネシウム28.0g、活性アルミナ70.0gを順次加え、室温で0.5時間攪拌した。反応液をろ過し、ろ液を減圧濃縮した後、1-プロパノール70mLを加え、再び減圧濃縮した。残渣に1-プロパノール70mLを加え、5-アセトキシ-4,6-ジターシャリーブチル-2,2-ジベンチル-2,3-ジヒドロベンゾフラン/1-プロパノール溶液を得た。
- 10

(実施例19) 4,6-ジターシャリーブチル-5-ヒドロキシ-2,2-ジベンチル-2,3-ジヒドロベンゾフランの合成

15

- 窒素雰囲気下、水酸化カリウム49.0g(873mmol)に1-プロパノール210mLを加えた。反応容器内を減圧にした後、窒素によりブローする操作を3回行い、窒素置換をした。この液を100-120℃に加熱し、水酸化カリウムの溶解を確認した後、実施例18で得た5-アセトキシ-4,6-ジター
- 20 シャリーブチル-2,2-ジベンチル-2,3-ジヒドロベンゾフラン/1-プロパノール溶液を100-120℃にて滴下した。窒素雰囲気下、100℃以上で2時間攪拌した後、この液を30℃に冷却し、25%クエン酸水120mLをゆっくり滴下した。さらに、ヘプタン280mLを加え攪拌した後、液液分離を行い、有機層を水280mL、7.5%炭酸水素ナトリウム水280mL、1
- 25 0%食塩水280mLで順次洗浄した。この有機層に無水硫酸マグネシウム28.0gを加え乾燥後、減圧下にてろ過を行った。このろ液を減圧濃縮し、4,6-ジターシャリーブチル-5-ヒドロキシ-2,2-ジベンチル-2,3-ジヒドロベンゾフラン56.5g(純度99.4%、収率:実施例18の4-アセトキシ-3,5-ジターシャリーブチル-2-(1-ヒドロキシ-2-ベンチルヘプ

チル) フェノールから 93.2%) を得た。

$^1\text{H}$  NMR (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 0.88 (t, 6H),  
1.22–1.39 (m, 12H), 1.40 (s, 9H), 1.49 (s, 9H),  
1.56–1.68 (m, 4H), 3.18 (s, 2H), 4.66 (s,  
5 1H), 6.62 (s, 1H)

IR ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3650, 1614, 1573, 1411, 937, 759

10 (実施例 20) 4, 6-ジターシャリーブチル-5-ヒドロキシ-2, 2-ジベンチル-2, 3-ジヒドロベンゾフランの合成

ヘプタン 22 mL に、5-アセトキシ-4, 6-ジターシャリーブチル-2, 2-ジベンチル-2, 3-ジヒドロベンゾフランおよびカリウムターシャリーブトキシド 1.68 g (15.0 mmol) を加え、反応容器内を減圧にした後、アルゴンでブローする操作により、反応容器内をアルゴン置換した。この液を 120℃ の油浴にて加熱し、アルゴン雰囲気下で 2 時間還流した後、この液を室温まで冷却し、10% 塩酸 30 mL を滴下した。さらに、15 分間激しく攪拌した後、静置し、この有機層について HPLC 分析を行い、保持時間により 4, 6-ジターシャリーブチル-5-ヒドロキシ-2, 2-ジベンチル-2, 3-ジヒドロベンゾフランの生成を確認した (純度 99.36%)。

20

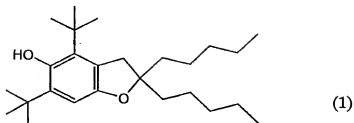
産業上の利用の可能性

本発明の製造方法は、(i) 最終生成物の精製品を得るのに必要な各反応工程での精製を、カラムクロマトグラフィーを使用することなく再結晶および吸着剤を用いた方法のみで行うことが可能であること、(ii) 従来の製造方法と比較して工程数の減少が可能であること、などの優れた効果を有し、工業的製造方法として有用である。

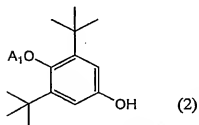
25

## 請 求 の 範 囲

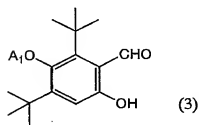
## 1. 式 (1)



5 で表される化合物を製造する方法であって、式 (2)

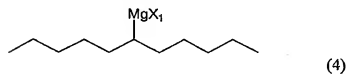


(式中、 $A_1$  は保護基を示す) で表される化合物をホルミル化して式 (3)



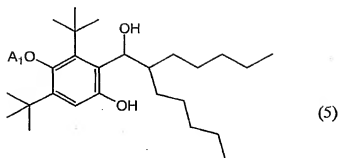
(式中、 $A_1$  は保護基を示す)

10 で表される化合物を得る第 1 のステップと、式 (3) で表される化合物を水素化金属と反応させた後、式 (4)



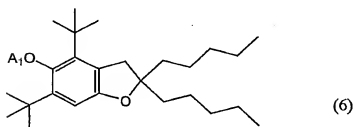
(式中、 $X_1$  はハロゲン原子を示す)

で表される化合物と反応させて式 (5)



(式中、 $A_1$  は保護基を示す)

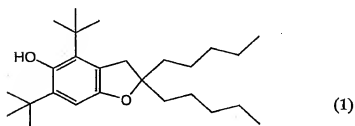
で表される化合物を得る第3のステップと、式(5)で表される化合物を閉環して式(6)



5

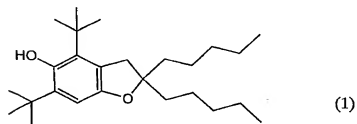
(式中、 $A_1$  は保護基を示す)

で表される化合物を得る第5のステップと、式(6)で表される化合物を脱保護して、式(1)



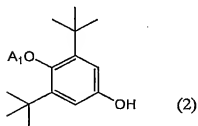
10 で表される化合物を得る第7のステップとを行うことを特徴とする製造方法。

2. 式(1)



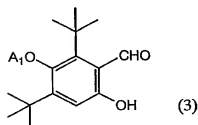


で表される化合物を製造する方法であって、式 (2)



(式中、 $A_1$  は保護基を示す)

で表される化合物をホルミル化して式 (3)

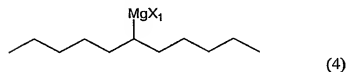


5

(式中、 $A_1$  は保護基を示す)

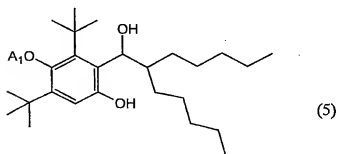
で表される化合物を得る第 1 のステップと、式 (3) で表される化合物を低級アルコールと水との混合溶媒中で再結晶することにより、精製された式 (3) で表される化合物を得る第 2 のステップと、式 (3) で表される化合物を水素化金属

10



(式中、 $X_1$  はハロゲン原子を示す)

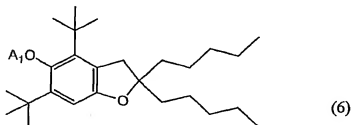
で表される化合物と反応させて式 (5)



(式中、 $A_1$  は保護基を示す)

で表される化合物を得る第3のステップと、式(5)で表される化合物を、炭化水素中または低級アルコールと水との混合溶媒中で再結晶することにより、精製された式(5)で表される化合物を得る第4のステップと、式(5)で表される

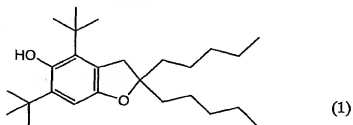
5 化合物を閉環して式(6)



(式中、 $A_1$  は保護基を示す)

で表される化合物を得る第5のステップと、式(6)で表される化合物を低級アルコール中アルカリで処理した後、酸化アルミニウムで処理することにより、精製された式(6)で表される化合物を得る第6のステップと、式(6)で表される化合物を脱保護して、式(1)

10



で表される化合物を得る第7のステップとを行うことを特徴とする製造方法。

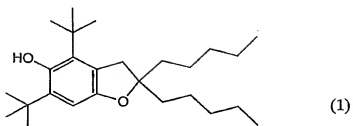
3. 第7のステップの後に、さらに式(1)で表される化合物を分子蒸留を用いて精製する第8のステップを行うことを特徴とする請求項1または2に記載の製造方法。

15

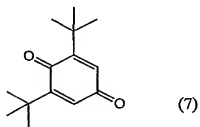
4. ホルミル化を、酸触媒存在下、ヘキサメチレンテトラミンで処理した後、加水分解することにより行うことを特徴とする、請求項1または2に記載の製造方法。

20

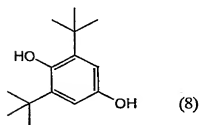
5. 式(1)



で表される化合物を製造する方法であって、第 1 のステップの前に、式 (7)

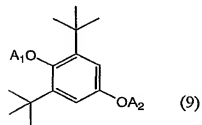


で表される化合物を還元して式 (8)



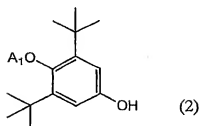
5

で表される化合物を得る第 9 のステップと、式 (8) で表される化合物の水酸基を保護して式 (9)



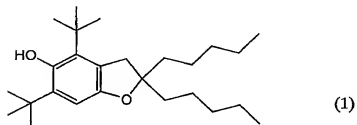
(式中、 $A_1$ 、 $A_2$  は保護基を示す)

10 で表される化合物を得る第 10 のステップと、式 (9) で表される化合物を脱保護して式 (2)



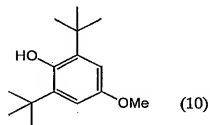
(式中、 $A_1$  は保護基を示す) で表される化合物を得る第 11 のステップとを行うことを特徴とする、請求項 1 または 2 に記載の製造方法。

6. 式 (1)

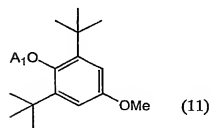


5

で表される化合物を製造する方法であって、第 1 のステップの前に、式 (10)

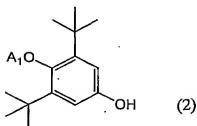


で表される化合物の水酸基を保護し、式 (11)



10 (式中、 $A_1$  は保護基を示す)

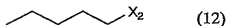
で表される化合物を得る第 12 のステップと、式 (11) で表される化合物を脱メチル化して式 (2)



(式中、 $A_1$ は保護基を示す)

で表される化合物を得る第13のステップとを行うことを特徴とする、請求項1または2に記載の製造方法。

5 7. 式(12)



(式中、 $X_2$ はハロゲン原子を示す)

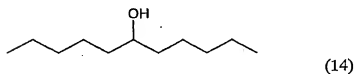
で表される化合物を、ジエチルエーテルあるいはテトラヒドロフラン中、マグネシウムで処理することにより式(13)

10 13. 式(13)

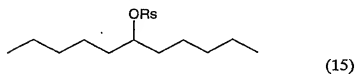


(式中、 $X_2$ はハロゲン原子を示す)

で表される化合物を得、得られた化合物を蟻酸エステルで処理することにより式(14)



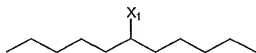
15 15. 式(15)



(式中、 $R_s$ はメタンスルホン基またはp-トルエンスルホン基を示す。)

で表される化合物を得、得られた化合物をハロゲン化剤で処理することによりハロゲン化して式(16)

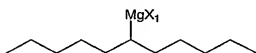
20 16. 式(16)



(16)

(式中、 $X_1$ はハロゲン原子を示す)

で表される化合物を得、得られた化合物をマグネシウムで処理することにより式  
(4)



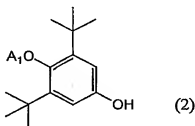
5

(4)

(式中、 $X_1$ はハロゲン原子を示す。)

で表される化合物を製造する方法。

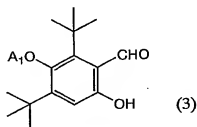
8. 式 (2)



(2)

10 (式中、 $A_1$ は保護基を示す)

で表される化合物を酸触媒存在下ヘキサメチレンテトラミンで処理した後、加水  
分解することにより式 (3)

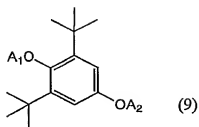


(3)

(式中、 $A_1$ は保護基を示す)

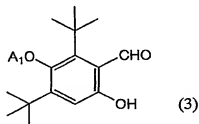
15 で表される化合物を製造する方法。

9. 式 (9)



(式中、 $A_1$ ,  $A_2$ は保護基を示す)

で表される化合物を酸触媒存在下ヘキサメチレンテトラミンで処理した後、加水分解することにより式(3)



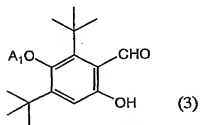
5

(式中、 $A_1$ は保護基を示す)

で表される化合物を製造する方法。

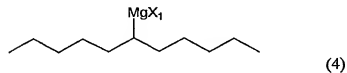
10. 得られた式(3)で表される化合物を、さらに低級アルコールと水との混合溶媒中で再結晶する工程を含む請求項8または9記載の製造方法。

10 11. 式(3)



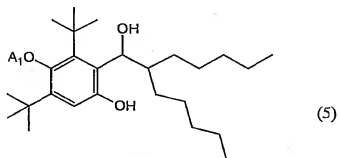
(式中、 $A_1$ は保護基を示す)

で表される化合物を水素化金属と反応させた後、式(4)



15 (式中、 $X_1$ はハロゲン原子を示す)

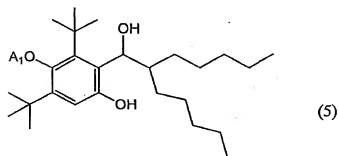
で表される化合物と反応させて式 (5)



(式中、A<sub>1</sub> は保護基を示す)

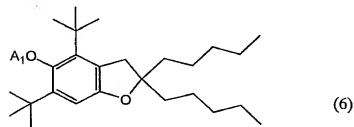
- 5 で表される化合物を得、得られた式 (5) で表される化合物を、炭化水素中または低級アルコールと水との混合溶媒中で再結晶することにより、精製された式 (5) で表される化合物を製造する方法。

## 12. 式 (5)



(式中、A<sub>1</sub> は保護基を示す)

- 10 で表される化合物を閉環して式 (6)

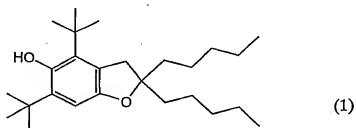


(式中、A<sub>1</sub> は保護基を示す)

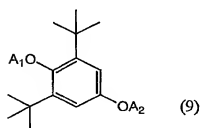
- 15 で表される化合物を得、得られた式 (6) で表される化合物を低級アルコール中アルカリで処理した後、酸化アルミニウムで処理することにより、精製された式 (6) で表される化合物を製造する方法。



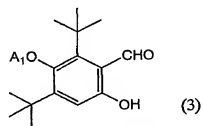
## 13. 式 (1)



で表される化合物を製造する方法であって、式 (9)

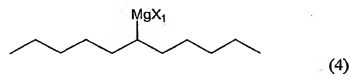
5 (式中、 $A_1$ ,  $A_2$ は保護基を示す)

で表される化合物を酸触媒存在下ヘキサメチレンテトラミンで処理した後、加水分解して式 (3)



(式中、 $A_1$ は保護基を示す)

## 10 で表される化合物を得る第14のステップと、式 (3) で表される化合物を水素化金属と反応させた後、式 (4)

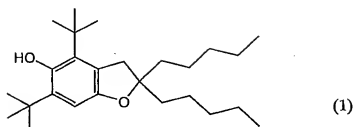


(式中、 $X_1$ はハロゲン原子を示す)

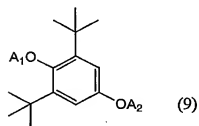
で表される化合物と反応させて式 (5)



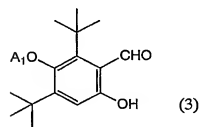
## 14. 式(1)



で表される化合物を製造する方法であって、式(9)

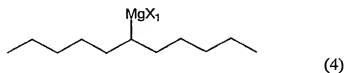
5 (式中、A<sub>1</sub>、A<sub>2</sub>は保護基を示す)

で表される化合物を酸触媒存在下ヘキサメチレンテトラミンで処理した後、加水分解して式(3)

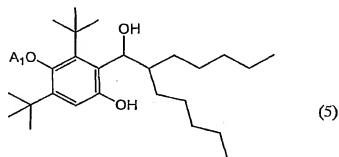


(式中、A<sub>1</sub>は保護基を示す)

- 10 で表される化合物を得る第14のステップと、式(3)で表される化合物を低級アルコールと水との混合溶媒中で再結晶することにより、精製された式(3)で表される化合物を得る第2のステップと、式(3)で表される化合物を水素化金属と反応させた後、式(4)

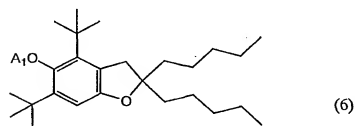


(式中、 $X_1$  はハロゲン原子を示す)  
 で表される化合物と反応させて式 (5)



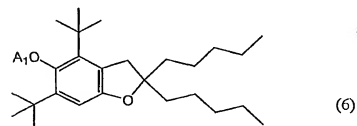
(式中、 $A_1$  は保護基を示す)

- 5 で表される化合物を得る第3のステップと、式 (5) で表される化合物を、炭化水素中または低級アルコールと水との混合溶媒中で再結晶することにより、精製された式 (5) で表される化合物を得る第4のステップと、式 (5) で表される化合物を閉環して式 (6)



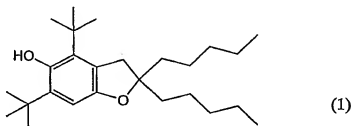
- 10 (式中、 $A_1$  は保護基を示す)

で表される化合物を得る第5のステップと、式 (6) で表される化合物を低級アルコール中アルカリで処理した後、酸化アルミニウムで処理することにより、精製された式 (6) で表される化合物を得る第6のステップと、式 (6)



- 15 (式中、 $A_1$  は保護基を示す)

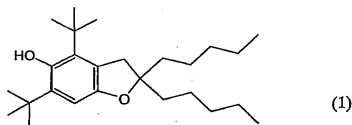
で表される化合物を脱保護して、式 (1)



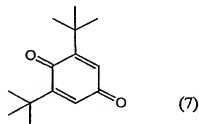
で表される化合物を得る第7のステップとを行うことを特徴とする製造方法。

15. 第7のステップの後に、さらに式(1)で表される化合物を分子蒸留を用いて精製する第8のステップを行うことを特徴とする請求項13または14に記載の製造方法。

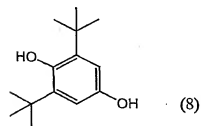
16. 式(1)



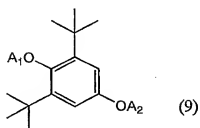
で表される化合物を製造する方法であって、第14のステップの前に、式(7)



- 10 で表される化合物を還元して式(8)



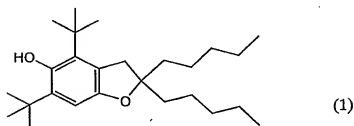
で表される化合物を得る第9のステップと、式(8)で表される化合物の水酸基を保護して式(9)



(式中、 $A_1$ ,  $A_2$ は保護基を示す)

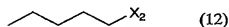
で表される化合物を得る第10のステップとを行うことを特徴とする、請求項13または14に記載の製造方法。

5 17. 式(1)

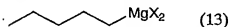


で表される化合物を製造する方法であって、使用される式(4)で表される化合物が下記の方法で製造されたものであることを特徴とする、請求項1、2、13または14のいずれか1項に記載の製造方法；

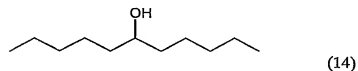
10 式(12)



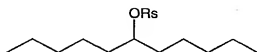
(式中、 $X_2$ はハロゲン原子を示す)で表される化合物を、ジエチルエーテルあるいはテトラヒドロフラン中、マグネシウムで処理することにより式(13)



15 (式中、 $X_2$ はハロゲン原子を示す)で表される化合物を得、得られた化合物を蟻酸エステルで処理することにより式(14)

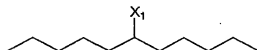


で表される化合物を得、得られた化合物を塩化メタンスルホンあるいは塩化p-トルエンスルホンで処理することにより式(15)



(15)

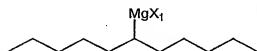
(式中、 $R_s$  はメタンスルホニル基またはp-トルエンスルホニル基を示す。)  
で表される化合物を得、得られた化合物をハロゲン化剤で処理することによりハロゲン化して式 (16)



(16)

5

(式中、 $X_1$  はハロゲン原子を示す) で表される化合物を得、得られた化合物をマグネシウムで処理することにより式 (4)



(4)

(式中、 $X_1$  はハロゲン原子を示す。) で表される化合物を製造する。

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/06296

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl<sup>7</sup> C07D307/79, C07C67/29, C07C69/16, C07C67/293, C07C69/18, C07F3/02

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl<sup>7</sup> C07D307/79, C07C67/29, C07C69/16, C07C67/293, C07C69/18, C07F3/02

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CA (STN), REGISTRY (STN), WPIDS (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 94/08930 A (Chugai Pharmaceutical Co., Ltd.), 28 April, 1994 (28.04.94), the whole document & JP 6-206842 A	1-17
A	JP 7-188094 A (Sepracor, Inc.), 25 July, 1995 (25.07.95), the whole document & EP 650952 A	1-17

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

## \* Special categories of cited documents:

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
20 August, 2001 (20.08.01)Date of mailing of the international search report  
28 August, 2001 (28.08.01)Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.



A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))		
Int cl <sup>7</sup> C07D307/79, C07C67/29, C07C69/16, C07C67/293, C07C69/18, C07F3/02		
B. 調査を行った分野		
調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))		
Int cl <sup>7</sup> C07D307/79, C07C67/29, C07C69/16, C07C67/293, C07C69/18, C07F3/02		
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの		
国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)		
CA (STN), REGISTRY (STN), WPIDS (STN)		
C. 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	WO 94/08930 A (中外製薬株式会社) 28. 4月. 1994 (28. 04. 94) 文献全体. & JP 6-206842 A	1-17
A	JP 7-188094 A (セプラコア、インコーポレイテッド) 25. 7月. 1995 (25. 07. 95) 文献全体 & EP 650952 A	1-17
<input type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。		
* 引用文献のカテゴリー 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日後に公表されたもの 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願		
国際調査を完了した日		国際調査報告の発送日
20. 08. 01		28.08.01
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/JP) 郵便番号100 8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号		特許庁審査官 (権限のある職員) 内藤 伸一 電話番号 03-3581-1101 内線 3492